

Περγαλιώτης Βασίλειος, Χριστάκης Δημήτριος, Κουτρούμπα Ιωάννα, Παπαζεύκος Βασίλειος, Αντσακλής Αριστείδης

Α' Πανεπιστημιακή Μαιευτική/Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. Αλεξάνδρα.

Δ/ντης Καθηγ. Αντσακλής Αριστείδης.

Σειρηνομελία

Περίληψη

Σκοπός του άρθρου είναι η παρουσίαση ενός περιστατικού σειρηνομελίας το οποίο αντιμετωπίστηκε πρόσφατα από την κλινική μας. Η σειρηνομελία είναι σπάνια δυσμορφία η οποία χαρακτηρίζεται από διαφόρου βαθμού συγχώνευση των κάτω άκρων (συμμελία). Τρεις θεωρίες έχουν προταθεί για το σχηματισμό του συνδρόμου, η αγγειακή υποκλοπή, η ελαττωμένη βλαστογένεση και η σύμπραξη γονιδιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Διακρίνονται τρεις τύποι του συνδρόμου ο δίπους (συμμελία), ο μονόπους και ο άπους (σειρηνομελία) ανάλογα με την παρουσία ή όχι άκρου πόδα. Πέρα από τις διαμαρτίες των κάτω άκρων παρατηρούνται συμπαρομαρτούσες συγγενείς δυσπλασίες του ουρογεννηποιητικού, του γαστρεντερικού, του καρδιαγγειακού, καθώς και αγενεσία του οσφυοϊερού τμήματος της σπονδυλικής στήλης. Το προκύπτον ολιγοϋδράμιο καθιστά δύσκολη τη διερεύνηση του συνδρόμου μετά τη 16η-18η εβδομάδα της κύησης. Ωστόσο η παρουσία αμφοτερόπλευρης νεφρικής αγενεσίας, μονήρους ομφαλικής αρτηρίας και διαμαρτιών των κάτω άκρων κατά τη διενέργεια υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου/αρχόμενου δεύτερου τριμήνου, θέτει την υποψία του συνδρόμου.

Λέξεις - κλειδιά: σειρηνομελία, κάτω άκρα, ολιγοϋδράμιο

Αλληλογραφία:

Περγαλιώτης Βασίλειος

Δαναΐδων 6 Χαλάνδρι, Αθήνα

T.K. 15232, Τηλ : 210-6817746 & 694-7326459

e-mail: pergialiotis@hotmail.com

Κατατέθηκε 1/11/12

Έγινε δεκτή 4/11/12

Εισαγωγή

Το όνομα του συνδρόμου της γοργόνας «Σειρηνομελία» προέρχεται από τις ομηρικές σειρήνες και τη λέξη μέλος. Τα βρέφη που γεννιούνται με σειρηνομελία πάσχουν από σοβαρότατες βλάβες σε διάφορα ζωτικά όργανα. Συνήθως πεθαίνουν αμέσως μετά τη γέννησή τους. Ωστόσο τις τελευταίες δεκαετίες έχουν περιγραφεί και περιστατικά τα οποία κατάφεραν να επιβιώσουν με την αμερικανίδα Tiffany Yorks να αποτελεί τη μεγαλύτερη σε ηλικία ζώσα περίπτωση (16 ετών). Τα τελευταία χρόνια έχουν καταβληθεί κάποιες προσπάθειες σε αντίστοιχα ζώντα παιδιά να αποκατασταθούν οι βλάβες όπου αυτό είναι εφικτό (δεν συνυπάρχουν άλλες μείζονες ανωμαλίες ασύμβατες με τη ζωή και διαπιστώνεται η παρουσία δύο μηριαίων κνημών και άκρων πόδων) ¹. Η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται από 1.1 έως 4.2 ανά 100 χιλιάδες γεννήσεις ²⁻³

Παρουσίαση περίπτωσης

Η περιγραφή της περίπτωσης αφορά εγκυμονούσα G2P1 η οποία προσήλθε στην κλινική μας, παραπεμπόμενη από άλλο νοσοκομείο

λόγω παύσης της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου. Η έγκυος κατά την παραλαβή της διένυε την 25η εβδομάδα της κύησης. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είχε υποβληθεί σε εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου. Από το ατομικό της ιστορικό αναφέρει ότι είναι καπνίστρια (35 τσιγάρα/ημέρα), ότι δεν κάνει κατάχρηση ουσιών ή οινόπνευματών ποτών και ότι πάσχει από αρτηριακή υπέρταση ήπιας μορφής (Σ.Α.Π. 140-150 mmHg και Δ.Α.Π. 90-95 mmHg). Στην παιδική της ηλικία είχε περάσει πολυομυελίτιδα για την οποία χρειάστηκε να υποβληθεί σε επέμβαση στο δεξί ισχίο, το δεξί γόνατο και το δεξί πέλμα της. Οι εξετάσεις αίματος και ούρων στις οποίες υπεβλήθη κατά την εισαγωγή της ήταν φυσιολογικές.

Η ασθενής υπεβλήθη σε πρόκληση τοκετού με προσταγλανδίνη E1 (Misoprostol) και γέννησε με φυσιολογικό τοκετό ένα θήλυ νεογνό Σ.Β. 2840 gr το οποίο απεικονίζεται στην Εικόνα 1 στο οποίο παρατηρήθηκε συμμελία των κάτω άκρων με τη μορφή της δίποδης σειρηνομελίας, καθώς και λαγόχειλος και λυκόστομα Εικόνα 2. Δεν παρατηρήθηκαν μακροσκοπικά διαταραχές του πλακούντα,



Εικόνα 1. Έμβρυο 25 εβδομάδων στο οποίο παρατηρούνται σημεία σήψης λόγω του πιθανολογούμενης παρατεταμένης παραμονής του ενδομητρίως μετά το θάνατο του. Παρατηρούνται η συμμελία των άκρων πόδων και η περιέλιξη του ομφαλίου περίξη του αυχένος.

ωστόσο παρατηρήθηκε η ύπαρξη μονήρους ομφαλικής αρτηρίας. Ακολούθησε μαιευτική απόξεση με βάση τα πρωτόκολλα της κλινικής. Μετεγχειρητικά η λεχώις ετέθη σε προληπτική αντιβίωση με ενδοφλέβιο β κεφαλοσπορίνη για ένα 24ώρο, ενώ έλαβε και αντιπηκτική θεραπεία για την αποφυγή διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, λόγω του άγνωστου χρονικού διαστήματος από την άρση της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου. Εξήλθε κατά το δεύτερο 24ωρο σε καλή γενική κατάσταση με οδηγία για συνέχιση της αντιβιοτικής αγωγής από το στόματος για 7 ημέρες και της αντιπηκτικής αγωγής για άλλες 10 ημέρες.

Από το έμβρυο απεστάλη δείγμα δέρματος για τη διερεύνηση του καρυοτύπου κατά την οποία δεν παρατηρήθηκε κάποιου είδους χρωμοσωμική ανωμαλία.

Συζήτηση

Η σειρηνομελία είναι σπάνια δυσμορφία η οποία χαρακτηρίζεται από διαφόρου βαθμού συγχώνευση των κάτω άκρων (συμμελία). Διακρίνονται τρεις τύποι του συνδρόμου. Ο άπους στον οποίο απουσιάζουν οι άκρες πόδες (παρουσία μόνο μηριαίου κνήμης και περόνης). Ο μονόπους στον οποίο οι δύο κνήμες και περόνες καταλήγουν σε έναν άκρο πόδα και ο δίπους στον οποίο παρατηρούνται δύο άκροι πόδες και δύο συγχωνεύσιμα κάτω άκρα τα οποία δίνουν την εντύπωση ουράς ιχθύος. Έχουν διατυπωθεί κατά καιρούς διάφορες ταξινομήσεις της βαρύτητας του συνδρόμου ωστόσο η επικρατούσα φαίνεται ότι είναι αυτή των Stocker και Heifetz 4 στην οποία διακρίνονται 7 διακριτές κατηγορίες αυτού όπως φαίνεται και στη φιγούρα 1.

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι η διαπίστωση της στροφής κατά 180 μοίρες της φοράς των κάτω άκρων (μηριαίου, κνήμης, περόνης και άκρου πόδα) σε σύγκρισή με τους φυσιολογικούς ανθρώπους.

Στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσε-

ων τα έμβρυα πεθαίνουν ενδομητρίως, ωστόσο όσα από αυτά γεννώνται ζωντανά δεν επιβιώνουν πέραν των πρώτων ωρών μετά τη γέννηση. Ωστόσο στη διεθνή βιβλιογραφία περιγράφονται και σπάνιες περιπτώσεις επιβίωσης μέχρι και την έφηβη ζωή με αντιπροσωπευτικές αυτές των Millagros Cerron (Εικ. 3) και Tiffany Yorks (Εικ. 4).

Συνοπάρχουσες ανωμαλίες

Πέρα από τις διαμαρτίες των κάτω άκρων παρατηρούνται συμπαρομαρτούσες συγγενείς δυσπλασίες του ουρογεννητικού (όλες οι καταγεγραμμένες περιπτώσεις παρουσιάζουν κάποιου βαθμού νεφρική ή ουρηθρική δυσπλασία) και του γαστρεντερικού συστήματος (ατρησία ορθού, υποπλασία πα-



Εικόνα 2. Ακτινογραφία του ίδιου εμβρύου στην οποία απεικονίζεται η παρουσία δύο μηριαίων, δύο κνημών και δύο άκρων πόδων. Χαρακτηριστική είναι η στροφή του δεξιού μηριαίου κατά 180 μοίρες.



Εικόνα 3.4. Αριστερά παρουσιάζεται η περίπτωση της Millagros Cerron πριν την επέμβαση αποκατάστασης των κάτω άκρων και δεξιά η περίπτωση της Tiffany Yorks πριν και μετά τη χειρουργική αποκατάσταση των κάτω άκρων.

χέος εντέρου, και αναστροφή σπλάχνων)⁵. Συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί ότι κάποιος μορφής έκτοπος νεφρικός ιστός παρουσιάζεται στην πύελο των προσβεβλημένων ατόμων, καταδεικνύοντας κάποιες μορφές διαταραχή στην ανάπτυξη του μετανεφρικού ιστού⁵⁻⁶.

Οι διαταραχές στα μεγάλα αγγεία του εμβρύου παρατηρούνται σε ποσοστά που ξεπερνούν το 80% με χαρακτηριστικότερη την παρουσία μονήρους ομφαλικής αρτηρίας, καθώς και την απλασία σημαντικών αρτηριών που εκφύονται από την κοιλιακή αορτή και οι οποίες αιματώνουν τόσο τους νεφρούς, όσο και το έντερο (λεπτό και παχύ)⁷⁻⁸.

Έχει επίσης παρατηρηθεί δυσγενεσία ή αγενεσία των οσφυοϊερών μοιρών, καθώς και των οστών που απαρτίζουν την πύελο⁹. Σπανιότερα παρατηρούνται διαμαρτίες και από άλλα συστήματα όπως το αναπνευστικό (υποπλάσια πνεύμονα) το καρδιαγγειακό (μετάθεση μεγάλων αγγείων και δυσπλασία αυτών)⁷.

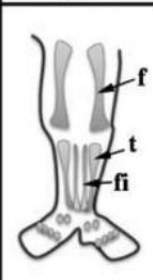
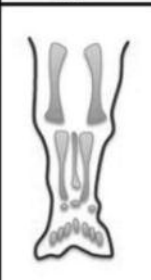



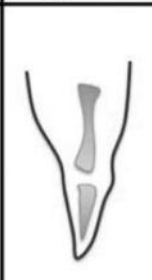
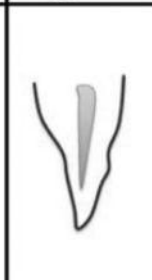
Παθογενετικοί μηχανισμοί

Θεωρία της αγγειακής υποκλοπής (vascular steal)
Η θεωρία αυτή βασίζεται στην αποκλίνουσα από το φυσιολογικό αιμάτωση του ουραίου τμήματος του ανθρώπινου σώματος στα έμ-

βρυνα τα οποία πάσχουν από το σύνδρομο⁸. Κατά τη θεωρία αυτή διατυπώνεται η υπόθεση της υποκλοπής της αιματικής ροής από το ουραίο τμήμα προς τον πλακούντα η οποία τελικά οδηγεί στη εγκατάσταση συμμελίας. Ως αίτιο αυτής της αναστροφής της αιματικής ροής θεωρείται η ύπαρξη μονήρους ομφαλικής αρτηρίας. Στη φιγούρα 2 αναπαριστάται σχηματικά η θεωρία αυτή. Παρόλα αυτά δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα σε πειραματικό επίπεδο και επομένως δεν μπορεί να εξηγήσει από μόνη της το σύνδρομο.

Ελαττωματική βλαστογένεση

Η θεωρία αυτή πρωτοδιατυπώθηκε κατά το 19ο αιώνα, όταν παρατηρήθηκε ότι τα έμβρυνα τα οποία έπασχαν από σειρηνομελία είχαν διαταραγμένη ανάπτυξη των ουραίων σωματιών η οποία πραγματοποιείται κατά την 3η εβδομάδα της κύησης⁴. Αργότερα οι Duhamel και συνεργάτες περιέγραψαν το σύνδρομο της ουραίας παλινδρομής^{4, 10}. Είναι γνωστό ότι οι σπόνδυλοι κατά τη διαδικασία της γαστριδίωσης υπόκεινται σε μία σειρά γεγονότων τα οποία τελικά οδηγούν στη δημιουργία των άκρων και της σπονδυλικής στήλης. Κατά τα τελευταία στάδια αυτής της διαδικασίας το ουραίο τμήμα της πρωτό-

Type I	Type II	Type III	Type IV	Type V	Type VI	Type VII
						
Δίπους ή συμμελία			Μονόπους		Άπους ή σειρηνομελία	

Φιγούρα 1. Ταξινόμηση της σειρηνομελίας κατά Stocker & Heifetz. (Garrido-Allepuz C, Haro E, Gonzalez-Lamuno D, Martinez-Frias ML, Bertocchini F, Ros MA. A clinical and experimental overview of sirenomelia: insight into the mechanisms of congenital limb malformations. *Dis Model Mech* 2011;4:289-99).

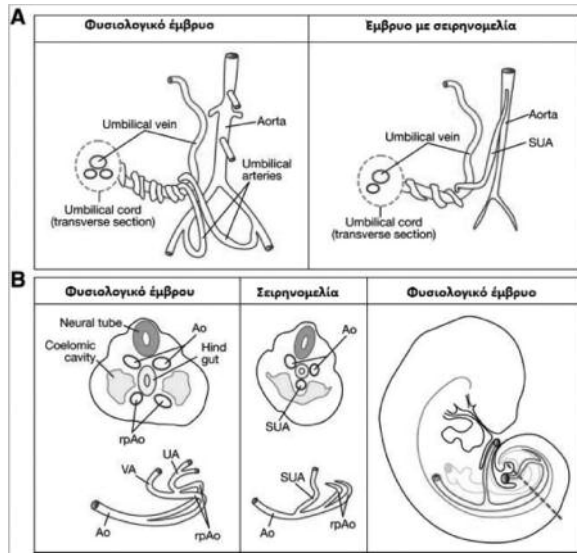
γονης ταινίας (primitive streak) σχηματίζει την ουραία εκβλάστηση (κύρωμα). Αυτό αποτελείται κυρίως από μεσέγχυμα το οποίο επικαλύπτεται από εξώδερμα. Με την υποστροφή της ουραίας εκβλάστησης τα υπολείμματα της αρχέγονης χορδής υποστρέφουν προς την κοιλιακή επιφάνεια. Όλη αυτή η διαδικασία τελικά καταλήγει στο σχηματισμό της κοιλιακής εξωδερματικής γραμμής (ventral ectoderma ridge) από την οποία τελικά θα σχηματιστούν τα κάτω άκρα. Στη φάση της γαστριδίωσης φαίνεται ότι παρατηρούνται διαταραχές αυτής της αλληλουχίας γεγονότων οδηγώντας τελικά στο σχηματισμό διάφορων συνδρόμων μεταξύ των οποίων εντάσσεται και η σειρηνομελία¹¹⁻¹².

Γενετικοί και περιβαλλοντικοί μηχανισμοί

Δεν υπάρχουν σαφείς γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη των δυσπλασιών του ουραίου τμήματος του ανθρώπινου σώματος με εξαίρεση το σύνδρομο Currarino στο οποίο παρατηρούνται ανωμαλίες στην ανάπτυξη του ιερού οστού, των οστών της πυέλου και ατρησία του ορθού¹³⁻¹⁴. Το σύνδρομο αυτό φαίνεται ότι σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου HLBX9¹⁵. Στην

πλειοψηφία των περιπτώσεων υπάρχει η θεώρηση της αυτοσωμικού τύπου μετάλλαξης σε συνδυασμό με κάποιο άγνωστο περιβαλλοντικό παράγοντα καθώς δεν έχουν παρατηρηθεί οικογενούς τύπου περιπτώσεις. Η τελευταία αυτή ωστόσο διαπίστωση θα μπορούσε να οφείλεται στην ανεπαρκή αναφορά των περιστατικών σε παγκόσμιο επίπεδο. Εάν μάλιστα συμπεράνουμε ότι τα σύνδρομα που απαρτίζουν την οικογένεια της ουραίας δυσγενεσίας είναι συγγενή θα μπορούσαμε ίσως να παραδεχθούμε σε κάποιες περιπτώσεις την οικογενή καταβολή της νόσου 16. Τα τελευταία μάλιστα χρόνια έχει καταβληθεί η προσπάθεια αυτά τα σύνδρομα να αντιμετωπιστούν ως ενιαία οντότητα υπό τον ορισμό VACTERL (Vertebral abnormalities, Anal atresia, Cardiovascular abnormalities, Tracheoesophageal fistula, Renal and /or radial anomalies, Limb defects)¹⁷.

Ως πιθανοί περιβαλλοντικοί παράγοντες ωστόσο έχουν ενοχοποιηθεί το ρετινοϊκό οξύ και τα βαρέα μέταλλα με την πρώτη να έχει ήδη επιβεβαιωθεί σε πειραματικά μοντέλα¹⁸. Συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί σε γονιδιακά μεταλλαγμένα πειραματικά μοντέλα ότι η υπερέκφραση των υποδοχέων του ρετινοϊκού



Φιγούρα 2. Α) Παρατηρείται συγκριτικά η σημαντικά ανώτερη έκφυση της μονήρους ομφαλικής αρτηρίας στα έμβρυα με σειρηνομελία καθώς και η υποπλασία του κατώτερου τμήματος της αορτής, συμπεριλαμβανόμενων των λαγόνιων αρτηριών. Β) Σχηματικά εγκάρσιες τομές φυσιολογικών εμβρύων και εμβρύων με σειρηνομελία (Ao αορτή, rAo ανακυρτώμενα κατώτερα τμήματα της αορτής, UA ομφαλική αρτηρία, SUA μονήρης ομφαλική αρτηρία, VA λεκιθική αρτηρία. (Garrido-Allerpuz C, Haro E, Gonzalez-Lamuno D, Martinez-Frias ML, Bertocchini F, Ros MA. A clinical and experimental overview of sirenomelia: insight into the mechanisms of congenital limb malformations. *Dis Model Mech* 2011;4:289-99).

οξέος στο ουραίο τμήμα του εμβρυϊκού σώματος αυξάνει όταν παρατηρείται αποδόμηση του ενζύμου Cyp26a1 η οποία επάγει την αύξηση της δράσης του ρετινοϊκού οξέος¹⁹. Αντίστοιχα έχει παρατηρηθεί ότι οι μεταλλάξεις στα γονίδια Cdx2 και Pox τα οποία ρυθμίζουν την παραγωγή του Cyp26a1 οδηγούν στην ανάπτυξη του συνδρόμου²⁰. Αντίστοιχες πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η αυξημένη χορήγηση ρετινοϊκού οξέος οδηγούν στην ανάπτυξη διαμαρτιών των κάτω άκρων μεταξύ των οποίων και σειρηνομελία²¹.

Προγεννητική διάγνωση

Η προγεννητική διάγνωση του συνδρόμου φαίνεται ότι αποτελεί πρόκληση για τους εξειδικευμένους ιατρούς σε αυτό τον τομέα. Η συγγενική και η σειρηνομελία συχνά είναι δύσκολο να διαγνωστούν μετά το πέρας του πρώτου μισού της κύησης καθώς η το ολιγοδράμνιο/ανυδράμνιο καθιστά δύσκολη την εξέταση των κάτω άκρων²². Συχνά λοιπόν το μόνο εύρημα στις περιπτώσεις αυτές είναι η ανεύρεση της συνυπάρχουσας διαμαρτίας του ουρογεννητικού συστήματος. Στις περιπτώσεις όπου η καρδιακή λειτουργία του εμβρύου είναι απύσχα η περαιτέρω υπερηχογραφική διερεύνηση δεν κρίνεται σκόπιμη και αποφασίζεται ο τερατισμός της εγκυμοσύνης²². Ωστόσο στις περιπτώσεις όπου το έμβρυο είναι ακόμα εν ζωή μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες μέθοδοι για τη διερεύνηση της παθολογίας του, όπως η αμνιοδέγχευση υγρού (amnioinfusion) και η διακολπική υπερηχογραφία. Η πρόιμη διάγνωση του συνδρόμου είναι εφικτή (μέχρι και το πρώτο ήμισυ του δευτέρου τριμήνου της κύησης). Επί αμφίπλευρης νεφρικής αγενεσίας, ανωμαλιών των κάτω άκρων και μονήρους ομφαλικής αρτηρίας τίθεται η πιθανή υποψία του συνδρόμου²².

Συμπέρασμα

Η σειρηνομελία είναι ένα σπάνιο σύνδρομο το οποίο σε ποσοστά 1.1 με 4.2 ανά 100.000 γεννήσεις. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός του δεν έχει εξακριβωθεί, ωστόσο ως πιθανοί περιβαλλοντικοί αιτιολογικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί τα βαρέα μέταλλα και το ρετινοϊκό οξύ, ενώ παράλληλα δεν αποκλείεται και η εμπλοκή της οικογενούς προδιάθεσης. Η διάγνωση του πραγματοποιείται με το υπερηχογράφημα στο οποίο παρατηρούνται τόσο έμμεσα στοιχεία όπως το πολυδράμνιο και οι ανωμαλίες του ουρογεννητικού, όσο και άμεσα όπως η παρουσία μεβράνης μεταξύ των κάτω άκρων. Οι πιθανό-

τητες επιβίωσης είναι πολύ χαμηλές καθώς τα περισσότερα νεογνά πεθαίνουν άμεσα μετά τον τοκετό με μόνο 3 καταγεγραμμένες περιπτώσεις ζώντων ανθρώπων.

Sirenomelia

Pergialiotis V., Christakis D., Koutroumpa I., Papazefkos V., Antsaklis A.

1st Dpt. of Obstetrics and Gynecology, Athens University, Medical School. Alexandra Hospital. Director, Professor Antsaklis Aristides.

Correspondence: Pergialiotis Vassilios

Danaidon 6 str XALANDRI, ATHENS
P.C. 15232, Tel : 210-6817746 & 694-7326459
Email: pergialiotis@hotmail.com

Summary

The purpose of this article is to present a case with sirenomelia addressed recently by our clinic. Sirenomelia is a rare malformation characterized by varying degrees of fusion of the lower limbs (symmelia). Three theories have been proposed that lead to the formation of the syndrome, the vascular steal hypothesis, the reduced blastogenesis and an association between genes and environmental factors. Three types of the syndrome are described. These are the dipous (symmelia), the monipous and apous (seirinomelia) depending on the presence or not of the distal foot. Apart from the defects of the lower extremities, other concomitant congenital malformations are also present such as those complicating the urogenital tract, the gastrointestinal system, the cardiovascular system, and agenesis of the lumbosacral spine. The resulting oligohydramnios makes it difficult to investigate the syndrome after the 16th-18th week of pregnancy. However, the presence of bilateral renal agenesis, single umbilical artery and

malformation of the lower limbs during early sonographic evaluation raises the suspicion of the syndrome.

Key words: sirenomelia, lower extremities, oligohydramnios

Βιβλιογραφία

1. Messineo A, Innocenti M, Gelli R, Pancani S, Lo Piccolo R, Martin A. Multidisciplinary surgical approach to a surviving infant with sirenomelia. *Pediatrics* 2006; 118:e220-3.
2. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Frias JL. The VACTERL association: lessons from the Sonic hedgehog pathway. *Clin Genet* 2001;60:397-8.
3. Murphy JJ, Fraser GC, Blair GK. Sirenomelia: case of the surviving mermaid. *J Pediatr Surg* 1992;27:1265-8.
4. Stocker JT, Heifetz SA. Sirenomelia. A morphological study of 33 cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol* 1987;10:7-50.
5. Sikandar R, Munim S. Sirenomelia, the Mermaid syndrome: case report and a brief review of literature. *J Pak Med Assoc* 2009;59:721-3.
6. Rubenstein MA, Bucy JG. Caudal regression syndrome: the urologic implications. *J Urol* 1975;114:934-7.
7. Egan JF, Petrikovsky BM, Vintzileos AM, Rodis JF, Campbell WM. Combined pentalogy of Cantrell and sirenomelia: a case report with speculation about a common etiology. *Am J Perinatol* 1993;10:327-9.
8. Kallen B, Winberg J. Caudal mesoderm pattern of anomalies: from renal agenesis to sirenomelia. *Teratology* 1974;9:99-111.
9. Kjaer KW, Keeling JW, Opitz JM, et al. Sirenomelia sequence according to the distance between the first sacral vertebra and the ilia. *Am J Med Genet A* 2003;120A:503-8.
10. Duhamel B. From the Mermaid to Anal Imperforation: The Syndrome of Caudal Regression. *Arch Dis Child* 1961;36:152-5.
11. Opitz JM, Zanni G, Reynolds JF, Jr., Gilbert-Barnes E. Defects of blastogenesis. *Am J Med Genet* 2002;115:269-86.

12. Dueterhoeft SM, Ernst LM, Siebert JR, Kapur RP. Five cases of caudal regression with an aberrant abdominal umbilical artery: Further support for a caudal regression-sirenomelia spectrum. *Am J Med Genet A* 2007;143A:3175-84.
13. Iyer RS, Khanna PC. Currarino syndrome. *Pediatr Radiol* 2010;40 Suppl 1:S102.
14. Szumska D, Pieles G, Essalmani R, et al. VACTERL/caudal regression/Currarino syndrome-like malformations in mice with mutation in the proprotein convertase Pcsk5. *Genes Dev* 2008;22:1465-77.
15. Cretolle C, Pelet A, Sanlaville D, et al. Spectrum of HLXB9 gene mutations in Currarino syndrome and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2008;29:903-10.
16. Castori M, Silvestri E, Cappellacci S, Binni F, Sforzolini GS, Grammatico P. Sirenomelia and VACTERL association in the offspring of a woman with diabetes. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1803-7.
17. Hersh JH, Angle B, Fox TL, Barth RF, Bendon RW, Gowans G. Developmental field defects: coming together of associations and sequences during blastogenesis. *Am J Med Genet* 2002;110:320-3.
18. Abu-Abed S, Dolle P, Metzger D, Beckett B, Chambon P, Petkovich M. The retinoic acid-metabolizing enzyme, CYP26A1, is essential for normal hindbrain patterning, vertebral identity, and development of posterior structures. *Genes Dev* 2001;15:226-40.
19. Ribes V, Le Roux I, Rhinn M, Schuhbauer B, Dolle P. Early mouse caudal development relies on crosstalk between retinoic acid, Shh and Fgf signalling pathways. *Development* 2009;136:665-76.
20. Savory JG, Bouchard N, Pierre V, et al. Cdx2 regulation of posterior development through non-Hox targets. *Development* 2009;136:4099-110.
21. Lee GS, Liao X, Shimizu H, Collins MD. Genetic and pathologic aspects of retinoic acid-induced limb malformations in the mouse. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:863-82.
22. Valenzano M, Paoletti R, Rossi A, Farinini D, Garlaschi G, Fulcheri E. Sirenomelia. Pathological features, antenatal ultrasonographic clues, and a review of current embryogenic theories. *Hum Reprod Update* 1999;5:82-6.